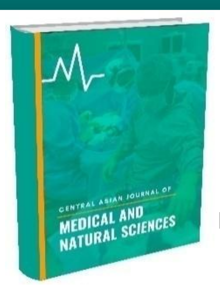
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



**Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159**

http://cajmns.centralasianstudies.org

# Сывороточноподобный Синдром Как Осложнение Вакцинации

1. **РАЗИКОВА И. С.**
2. **АЙДАРОВА Н. П.**
3. **БАЙБЕКОВА В. Ф.**
4. **ДУСТБАБАЕВА Н. Д.**

*Received 26th Jan 2022,*
*Accepted 15th Feb 2022,*
*Online 22nd Mar 2022*

[1, 2, 3] Республиканский научно-специализированный аллергологический центр

**Резюме:** За последние десятилетия в нашей республике отмечается рост неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств, вакцин и сывороток, которые являются одной из актуальных проблем здравоохранения во всех странах мира.

В республике Узбекистан разработано руководство по эпидемиологическому надзору за побочными проявленияси после иммунизации. Иммунобиологические препараты – вакцины, анатоксины, иммуноглобулины и др.- относятся к классу биологических субстанций, предназначенных для введения в целях выработки иммунитета (защиты) против конкретных управляемых инфекций. В рецептурный состав таких препаратов также входят адъюванты и/или наполнители, и они, как, собственно, и все лекарственные препараты, могут стать причиной неблагоприятных побочных проявлений после введения некоторым индивидуумам. Несмотря на то, что такие побочные проявления после иммунизации (ПППИ) в основном протекают в легкой и крайне редко – в тяжелой форме, срочно необходимо проводить мониторинг и профилактику их возникновения и принимать, если потребуется, соответствующие регламентирующие меры в отношении вакцинных препаратов. Качественной вакциной считается та, которая обеспечивает выработку наиболее напряженного иммунитета и вызывает минимальные побочные проявления. Описан случай развития СПС у молодой женщины, получавшей вакцины COVID 19 ZF-UZ-VAK 2001.

**Ключевые слова:** побочные эффекты лекарственных средств, вакцин, лекарственные средства, сывороточноподобный синдром.

Во всем мире проблема безопасности лекарственных средств, вакцин становится все более актуальной. Это связано с внедрением в медицинскую

практику большого числа вакцин, сывороток, анатоксинов, обладающих высокой биологической активностью, сенсибилизацией населения к биологическим и химическим веществам.

Цель работы – привлечь внимание специалистов к необходимости выявления неблагоприятных побочных реакций на вакцинные средства. Сообщается об одном из редких проявлений побочной реакции на вакцины. Представлен патогенез реакции, основные клинические проявления, трудности диагностики, принципы лечения и профилактики вакцины. Описан случай развития СПС у молодой женщины, получавшей вакцины COVID 19 ZF-UZ-VAK 2001 и Совигрипп.

Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности зависит от уровня их профессиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов вакцинации.

Сегодняшний период пандемии COVID 19 диктует необходимость вакцинации населения как первичных так и бустерных доз вакцины. При этом, частота местных реакций имеет тенденцию к росту с введением бустерных доз и доходит до 50-85%. (Источник: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm).

Известно, что данное осложнение лекарственной терапии развивается по III типу аллергической реакции, согласно классификации Jell и Combs [10,13]. При воздействии антигена образуются циркулирующие иммунные комплексы, при этом антитела, входящие в их состав, относятся к классам IgG и IgM, реже IgA. Титр антител нарастает через 7-12 дней после контакта с антигеном и через 14-16 дней достигает своего максимума, совпадая с клинической активностью заболевания. Растворимые иммунные комплексы откладываются в сосудистой стенке и активируют систему комплемента, в результате чего образующиеся анафилатоксины (C3a, C5a, C4a) вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов. При этом высвобождаются первичные медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины и др.), повышающие сосудистую проницаемость, усиливается экспрессия на эндотелии молекул адгезии и привлекаются в зону повреждения сосуда фагоциты. Клетки, фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяют вторичные медиаторы (протеолитические энзимы гранул нейтрофилов, разрушающие эластин, коллаген и протеогликаны, медиаторы эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, цитокины (интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) и протеазы. Все это ведёт к повреждению эндотелия сосудов и соединительной ткани, активации фактора Хагемана, калликреин-кининовой свертывающей системы крови, тромбообразованию. Развивается воспаление мелких кровеносных сосудов, в стенке которых обнаруживаются отложения нейтрофилов, макрофагов, иммуноглобулинов, компонентов комплемента.

Термин «иммунизация» означает способ применения вакцины с целью иммунизации людей. «Использование» включает в себя все процессы, происходящие после того, как препарат покидает место производства/упаковки – то есть, обращение с вакциной, ее назначение и введение. Реакции, вызванные ошибками при проведении иммунизации, снижают доверие к программе иммунизации, поэтому своевременное выявление и профилактика этих ошибок имеет очень важное значение.

Таблица -1 Реакции, связанные с ошибками при проведении иммунизации

| Ошибки при иммунизации | Связанные с ними реакции | |
|---|---|---|
| Ошибка при обращении с вакциной | Воздействие высоких или низких температур в результате не надлежащей транспортировки, хранения или обращения с вакциной (и растворителя, если применимо) | Системные или местные реакции, связанные с изменениями физических свойств вакцины, такими, как агглютинация адъювантов на основе алюминия в чувствительных к замораживанию вакцинах |
| | Использование препарата после истечения срока годности | Не способность обеспечить защиту вследствие потери эффективности или жизнеспособности аттенуированного препарата |
| Ошибка при назначении вакцины или несоблюдение рекомендаций по ее использованию | Несоблюдение противопоказаний | Анафилаксия, диссеминированная инфекция живым вакцинным штаммом |
| | Несоблюдение показаний или назначения (дозировка и календарь прививок) | Системные и/или местные реакции, неврологические, мышечные, сосудистые, костные повреждения вследствие неверного выбора места инъекции, оборудования или |

| | | |
|---|---|---|
| | | техники |
| Ошибки при введении вакцины | Использование неверного растворителя или инъекция вместо вакцины другого препарата | Неэффективная вакцинация вследствие использования неверного растворителя, реакция на препарат, введенный вместо вакцины или растворителя |
| | Несоблюдение стерильности или ненадлежащая процедура при использовании многодозных флаконов | Инфекция в месте инъекции или за его пределами |

Реакция, связанная с ошибкой при проведении иммунизации, иногда может вызвать целый ряд однотипных событий, ассоциированных с иммунизацией. Эти события обычно связаны с конкретным поставщиком услуг или лечебным учреждением, или даже с тем же флаконом с вакциной или многодозным флаконом, которые оказались контаминированными или неправильно подготовленными для работы с ними. Например, вследствие замораживания вакцины во время транспортирования частота местных реакций может увеличиться.

Некоторые проявления могут совпадать по времени с иммунизацией и иногда ложно связываться с вакциной. Другими словами, случайное совпадающее по времени (т.е., возникающее после иммунизации проявление) ошибочно считается вызванным иммунизацией. Такие совпадения по времени неизбежны, учитывая большое число вводимых доз вакцины, особенно при проведении кампаний массовой иммунизации.

Совпадающие по времени побочные проявления можно предугадать. Число ожидаемых проявлений зависит от количества населения и уровней заболеваемости и смертности в сообществе.

Зная фоновые показатели заболеваемости и смертности, особенно в возрастном аспекте, можно рассчитать ожидаемое число проявлений, совпадающих по времени с иммунизацией.

Аллергические реакции на введении вакцин:

1. Местные аллергические реакции – характеризуются появлением гиперемии и припухлости более 8см в диаметре в месте введения вакцинного препарата. По классификации ВОЗ местной реакцией считают отек и гиперемию, распространяющиеся за пределы близлежащего сустава или занимающие более половины участка тела в области проведения прививки, а также болезненность, гиперемию, отек (вне зависимости от размеров), сохраняющиеся более трех дней.

2. Общие аллергические реакции – к крайне редким общим аллергическим реакциям относится анафилактический шок и анафилактоидная реакция.

➢ Анафилактический шок – острая реакция гиперчувствительности немедленного типа, возникающая у лиц с высокой сенсибилизацией. Типичная генерализованная форма шока имеет период предвестников, разгара и выхода из шока. Шок обычно развивается в течение 3–30 минут и до двух часов, при молниеносной форме возникает сразу (или через несколько минут) после введения любой вакцины.

В периоде предвестников пациенты отмечают внутренний дискомфорт, тревогу, озноб, слабость, головную боль, иногда отеки Квинке или крапивницу.

Период разгара характеризуется сосудистой недостаточностью (снижением АД, холодные конечности, бледность кожных покровов и т.д.), дыхательной недостаточностью (бронхоспазм и/или ларингоспазм, отек гортани), нарушением сознания, возможно развитие судорог.

Период выхода из шока длится до 3-4 недель. В это время могут развиться острый инфаркт миокарда, гломерулонефрит, гепатит и др.

➢ Анафилактоидная реакция (острая реакция гиперчувствительности) развивается остро, но более отсрочена по времени, чем анафилактический шок. Она возникает в течение первых двух часов после введения вакцин и проявляется острой декомпенсацией кровообращения, острой дыхательной недостаточностью в результате обструкции.

Дополнительные клинические проявления анафилактоидной реакции – поражение кожи (распространенная крапивница, отек Квинке или генерализованный ангионевротический отек) и желудочно-кишечного тракта (колика, рвота, диарея).

Наиболее частыми проявлениями общих аллергических реакций являются высыпания на коже – крапивница, различные сыпи, отек Квинке, которые появляются при введении неживых вакцин. В первые три дня после прививки, при введении живых вакцин – с 4–5-го по 14-й дни (в периоде разгара вакцинации). Редкими, но тяжелыми вариантами общей аллергической реакции являются токсико-аллергические дерматиты (синдромы Стивенса–Джонсона, Лайела), сроки их появления совпадают с разгаром вакцинального процесса.

Дифференциальный диагноз аллергических реакций проводят с обострением аллергического процесса, предшествующего вакцинации или совпавшего по времени с вакцинацией, но вызванного другим этиологическим фактором (пищевые, пыльцевые, лекарственные и другие аллергены). Анафилактический шок необходимо дифференцировать с вазовагальными обмороками, другими причинами коллапса, истерией. Висцеральные проявления отеков Квинке – с инфекционными заболеваниями, которые встречаются значительно чаще и совпадают по времени с проведенной прививкой.

Дифференциальному диагнозу помогает уточнение анамнеза:

✓ указания на проявления пищевой, лекарственной и другой аллергии ранее и наличие контакта со значимым аллергеном до прививки или в поствакцинальном периоде;

✓ сведения о контакте с новым аллергеном в до- или поствакцинальном периоде у ребенка с атопической настроенностью, о которой известно по данным анамнеза, обследованию на уровень Ig E , аллергопробам;

- ✓ измерение артериального давления и частоты пульса при дифференциальном диагнозе шока и коллапса (при шоке – падение давления и тахикардия, при коллапсе – нормальное АД и брадикардия).
- ✓ наличие признаков интеркуррентного заболевания, изменения воспалительного характера в анализах при лабораторных исследованиях.

Медицинские работники на местах могут ошибочно диагностировать обмороки и головокружения после иммунизации как начальные клинические признаки анафилактического шока. Однако большинство случаев плохого самочувствия и полуобморочного состояния или глубокого обморока, происходящих непосредственно после иммунизации, не являются началом анафилаксии.

Таким образом, иммунокомплексная реакция сопровождается распространенным повреждением сосудов и окружающей соединительной ткани. Примером таких реакций является СБ, СПС и местные реакции по типу феномена Артюса [10, 11, 14]. Иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе волчаночного синдрома, аллергических васкулитов, аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний [11, 15].

Классическая форма сывороточной болезни (СБ) в основе которой лежит аллергическая поздняя иммунокомплексная реакция, развивается на 6-21 день после первого введения белкового препарата. У ранее иммунизированных больных реакция может начаться в первые 2-4 дня после введения соответствующего средства (ускоренный вариант развития). При повторном введении препарата в сроке 2-4 недели, когда титр антител наиболее высок, развивается анафилактическая форма СБ с участием IgE, IgG4 в виде острой крапивницы, отека Квинке, анафилактического шока, повышения температуры тела. Наиболее частыми проявлениями СБ и СПС являются лихорадка, полиморфная сыпь (макулопапулезная, геморрагическая),но чаще крапивница, отек Квинке, артралгии, артриты крупных суставов, миалгии, лимфаденопатия, иногда сплено- и гепатомегалия. При тяжелом течении наблюдаются висцеральные изменения– миокардит, перикардит, гломерулонефрит, полинevриты, неврит зрительного нерва, энцефаломиелит, приступы

бронхиальной астмы, плеврит, гастрит, изъязвление слизистой оболочки желудка и кишечника, синдром разраженной кишки [10, 12, 14, 15].

Чаще встречается подострая форма заболевания. Хроническое течение (более 15 дней), как правило, сопровождается поражением внутренних органов, характерна трансформация в лекарственный коллагеноз при генетической предрасположенности, опосредуемой через HLA-антигены [10].

Диагностика СПС основана на данных анамнеза и характерной клинической картине. Своевременное выявление и правильная интерпретация симптомов заболевания, возникающих в ходе лечения больного, позволяет избежать феномена «каскада назначений». Лабораторные данные для диагностики не имеют большого значения. В анализах крови на высоте заболевания могут наблюдаться лейкопения, эозинофилия, лимфоцитоз, увеличение СОЭ, в иммунограмме – повышение циркулирующих иммунных комплексов, снижение титра комплемента, активация фагоцитоза, в моче появляются протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры. Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными заболеваниями (корью, краснухой, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом),ревматизмом, реактивным артритом, системной красной волчанкой, реже – другими системными аутоиммунными заболеваниями.

В легких случаях СПС назначают антигистаминные препараты, требуется отмена препаратов, вызвавших заболевание. При среднетяжелом и тяжелом течении назначают системные глюкокортикостероиды и проводят симптоматическую терапию.

В целях профилактики СПС так же, как и другой лекарственной аллергической реакции, следует тщательно анализировать данные анамнеза и регистрировать предыдущие реакции на лекарственные препараты в медицинской документации. Нельзя использовать в лечении больного лекарственные препараты, обладающие перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным аллергеном. Для предупреждения развития аллергических реакций на лекарственные препараты необходима своевременная их отмена, исключение полипрагмазии, повторного и курсового лечения одним и тем же препаратом.

Приводим случай развития типичного СПС на вакцину COVID 19 ZF-UZ-VAK 2001 и Совигрипп у пациентки, госпитализированной в отделение аллергологии Республиканского научно-специализированного аллергологического центра с предварительным диагнозом острая крапивница.

Больная О. 24 года, поступила в отделение 21.10.2021 г. с жалобами на общую слабость, боли в мелких суставах верхних конечностей, повышение температуры тела, высыпания на коже, запоры. Температура 37,2-37,4$^{o}$ С. Считает себя больной с 10.01.2021 г., когда появилась лихорадка, боли в области инъекции вакцины.

При осмотре у больной обнаружен гепатолиенальный синдром, увеличение подмышечных лимфатических узлов до величины фасоли, при пальпации узлы безболезненные, мягкоэластические. В связи с отсутствием положительной динамики клинических симптомов на фоне симптоматической терапии больная подвергалась углубленному обследованию. В стационаре пациентку консультировали 4 специалиста (ряд из них повторно). Проведено 2 ультразвуковых исследований (сердца, щитовидной железы, брюшной полости, почек и органов малого таза), 2 рентгенологических исследований легких, придаточных пазух носа. Кроме этого 2 раза общий анализ крови, дважды биохимический анализ крови, копрограмма. В то же время только в одном анализе крови выявлено повышение АЛАТ до 1,6 и АСАТ до 1,68 ЕД, а при повторном исследовании эти показатели нормализовались.На ревмопробе СРБ 4+, ревмофактор отрицательный. Из двух УЗИ брюшной полости увеличение печени и селезенки выявлено лишь в одном случае. Данные других дополнительных методов исследований не выходили за рамки физиологических колебаний.

В связи с подозрением на наличие непереносимости антибиотиков, последние в областной клинической больнице пациентке не назначались. На пятые сутки пребывания в стационаре исчезла лимфаденопатия, днем раньше нормализовалась температура тела, при УЗИ органов брюшной полости увеличения печени и селезенки не выявлено. То есть, на пятые сутки констатировано полное исчезновение всех симптомов заболевания.

Отсутствие источника субфебрилитета, устойчивость его к антибиотикам, нормальные показатели общего анализа крови, а также эфемерные изменения со стороны печения и селезенки, исчезновение лимфаденопатии и артралгии на 7-8 день после вакцинации подтверждают диагноз: лекарственная аллергия на вакцины с клиникой сывороточноподобного синдрома.

Наблюдаемый случай иллюстрирует возможность развития редкого, относительно других побочных реакций, осложнения вакцинации. Усложняет дифференциально-диагностический процесс сходство клинической симптоматики СПС с инфекционными и аутоиммунными болезнями. В то же время имеет место недостаточная осведомленность врачей в отношении этиопатогенеза и клинических симптомов редких проявлений лекарственной аллергии, в

частности, СБ и СПС, а также низкая настороженность врачей в отношении возможности развития побочных аллергических реакций при проведении вакцинации.

Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности в полной мере зависит от уровня их профессиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов вакцинации.

1. Руководство по эпидемиологическому надзору за побочными проявлениями после иммунизации. Ташкент. 2018 год. // Турсунова Д.А., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Ким Л.Н. - 108 с.
2. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепахин. – М.: «Когито-Центр», 2004. – 200 с.
3. Лепахин, В. К. От Всемирной Организации Здравоохранения // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2006. – № 1. – С.2
4. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – Москва, 2001. – С. 97-102.
5. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. / под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990. – Т. 1-3.
6. Vervloet, D. Adverse rections to drugs / D. Vervloet, S. Durham // Britich Medical J. – 1998. – N 316. – P. 1511-1514.
7. Patterson, R. Allergic Diseases / R. Patterson. – Zippincott-Raven, 1997. – 634 p.